

(54) PRODUCTION OF 3,4-DIHYDROCOUMARIN

- (11) 4-356478 (A) (43) 10.12.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-219768 (22) 30.8.1991 (33) JP (31) 90p.403517 (32) 19.12.1990
 (71) SUMITOMO CHEM CO LTD (72) KIYOMI SAKAI(3)
 (51) Int. Cl.⁵ C07D311/20

PURPOSE: To readily produce 3,4-dihydrocoumarin of high purity sufficient to be used as a perfume without further purification from a 3-(2-cyclohexanoyl) propionic acid ester.

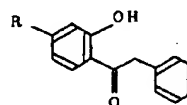
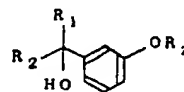
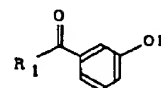
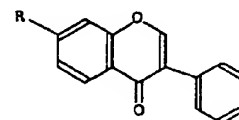
CONSTITUTION: This method for producing 3,4-dihydrocoumarin by cyclizational dehydration of a 3-(2-cyclohexanoyl)propionic acid ester is characterized by alkaline cleaning of a reaction mixture produced by the cyclizational dehydration for reducing the amount of by-produced dihydrocinnamic acid in the reaction mixture to ≤ 1 wt.%, based on 3,4-dihydrocoumarin, followed by distillation and/or distillation for isolation of 3,4-dihydrocoumarin after preliminary distillation for separating high-boiling components in the mixture.

(54) ISOFLAVONE COMPOUND AND THERAPEUTIC AGENT FOR

- OSTEOPOROSIS**
 (11) 4-356479 (A) (43) 10.12.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-157901 (22) 1.6.1991
 (71) KURARAY CO LTD (72) JOJI YAMAHARA(2)
 (51) Int. Cl.⁵ C07D311/36, A61K31/35

PURPOSE: To provide the subject new compound useful as a therapeutic agent for osteoporosis.

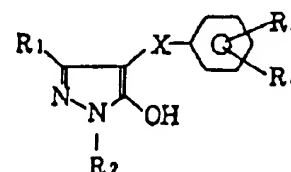
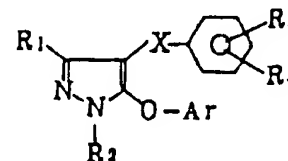
CONSTITUTION: The compound of formula I (R is 6-10C alkyl 1,5-disubstituted with lower alkyl), e.g. 7-(1,5-dimethylhexyl)-3-phenyl-4H-1-benzopyranone. The compound of formula I can be produced by using a compound of formula II (R₁ is lower alkyl) as a starting raw material, protecting the hydroxyl group with a protection group R₂, introducing 4-substituted 5-9C alkyl side chain by Grignard reaction to obtain a compound of formula III, eliminating the protection group and removing the hydroxyl group by dehydration, reducing the double bond of the formed compound by hydrogenation reaction, bonding the obtained phenol derivative to a phenyl acetyl halide by Friedel-Crafts reaction and subjecting the obtained deoxybenzoin compound of formula IV to cyclization reaction.

**(54) PYRAZOLE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND AGRICULTURAL AND HORTICULTURAL FUNGICIDE CONTAINING THE DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT**

- (11) 4-356480 (A) (43) 10.12.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-116843 (22) 19.4.1991 (33) JP (31) 90p.138717 (32) 28.5.1990(1)
 (71) SUMITOMO CHEM CO LTD (72) TADASHI OSUMI(2)
 (51) Int. Cl.⁵ C07D401/12, A01N43/56, A01N43/58, A01N43/60, C07D403/12

PURPOSE: To provide a new compound useful as an agricultural and horticultural fungicide effective for the control of gray mold.

CONSTITUTION: The compound of formula I (R₁ is H or lower alkyl; R₂ is lower alkyl; R₃ and R₄ are H, halogen, lower alkyl, lower haloalkyl or lower alkoxy; X is O, S or methylene; Ar is (substituted)pyrimidin-4-yl, pyridin-2-yl, pyrazin-2-yl, pyridazin-3-yl, etc.), e.g. 1,3-dimethyl-4-(2-chlorophenylthio)-5-(6-chloropyridin-2-yloxy)pyrazole. The compound of formula I can be produced by reacting 1 equivalent of a compound of formula II with 1-5 equivalent) of a compound of formula III (Y is halogen) in a solvent (e.g. toluene) in the presence of a base (e.g. potassium carbonate) under refluxing.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-356479

(43) 公開日 平成4年(1992)12月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 311/36		6701-4C		
A 6 1 K 31/35	A B J	7475-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平3-157901

(22) 出願日 平成3年(1991)6月1日

(71) 出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72) 発明者 山原 修二

滋賀県大津市高砂町23番9号

(72) 発明者 島原 正浩

新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株

式会社クラレ内

(72) 発明者 玉井 洋進

新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株

式会社クラレ内

(74) 代理人 弁理士 田治米 登 (外1名)

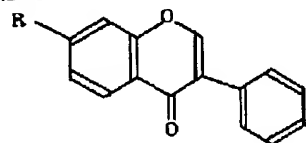
(54) 【発明の名称】 イソフラボン化合物及び骨粗鬆症治療剤

(57) 【要約】

【目的】 一般的な投与方法により確実に骨の量的減少を抑制できる骨粗鬆症治療剤として有効な化合物及び骨粗鬆症治療剤を得る。

【構成】 骨粗鬆症治療剤として有効な化合物は、次の新規なイソフラボン化合物(式[1]、式中、Rは1, 5-ジ低級アルキル置換C₆~C₁₀アルキルである)である。

【化1】



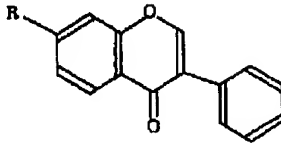
式[1]

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式〔1〕で示されるイソフラボン化合物

〔化1〕



式〔1〕 10

(式中、Rは1, 5-ジ低級アルキル置換C₆~C₁₀アルキルである)。

【請求項2】 請求項1記載のイソフラボン化合物(式〔1〕)を含んでなる骨粗鬆症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なイソフラボン化合物およびこれを有効成分とする骨粗鬆症治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】骨粗鬆症は、骨形成と骨吸収のバランスが骨吸収側に偏り、骨の量的減少がある程度以上になるために何等かの症状または危険をおこしている病的状態あるいは疾患である。その主要な症状は脊椎の後彎、腰背痛、ならびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。

【0003】骨粗鬆症の原因は内分泌障害や栄養障害等多様であるが、特に、骨粗鬆症が閉経期以降60歳代の女性に多発していることなどから卵巣機能の低下によるエストロゲン分泌の低下が重要な原因の一つと考えられている。

【0004】そのためこのようなエストロゲン分泌の低下に基づく骨粗鬆症に対し確実に効果を発揮する治療剤として、エストロゲン剤が知られている。しかしながら、エストロゲン剤は骨粗鬆症の治療効果が強い反面、性器出血、乳房痛、肝臓障害等の副作用が問題となり、近年ではあまり用いられない傾向にある。

【0005】これに対して、このような副作用を伴うことなく骨吸収を抑制し、骨粗鬆症一般に有効な治療剤として、7-アルコキシイソフラボン類からなる骨粗鬆症治療剤が提案されており(特開昭60-54379号公報、特開昭60-132917号公報)、特に7-イソプロポキシイソフラボン(即ち、7-イソプロポキシ-3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン)を有効成分とするものは市販されている(商品名Osten、武田薬品工業(株)製)。その他、骨粗鬆症治療剤としては、カルシトニン、ビタミンD、カルシウム剤等も知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、7-イソプロポキシイソフラボン等の7-アルコキシイソフラボン 50

2

類を有効成分とする骨粗鬆症治療剤によっても骨の量的減少を十分に抑制できない場合がある。

【0007】また、カルシトニン、ビタミンD、カルシウム剤等は治療効果が不確実であったり、経口投与では効果が現れない等の問題点がある。

【0008】このため、これまでの骨粗鬆症治療剤に代わる新たな治療剤の開発が望まれていた。

【0009】本発明は、以上のような従来の技術の問題点を解決しようとするものであり、種々の原因の骨粗鬆症に対して、一般的な投与方法により確実に骨の量的減少を抑制できる新たな骨粗鬆症治療剤として有効な化合物及びその化合物を含む骨粗鬆症治療剤を提供することを目的としている。

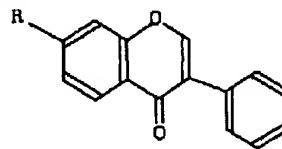
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、新たに下記式〔1〕で示されるイソフラボン化合物を合成し、このイソフラボン化合物が経口投与で強い骨吸収抑制作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

20 【0011】すなわち、本発明は下記式〔1〕で示されるイソフラボン化合物を提供し、またこのイソフラボン化合物を含んでなる骨粗鬆症治療剤を提供する。

【0012】

〔化2〕



式〔1〕

式中、Rは1, 5-ジ低級アルキル置換C₆~C₁₀アルキルである。ここで、C₆~C₁₀アルキルの置換基である低級アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル等をあげることができる。

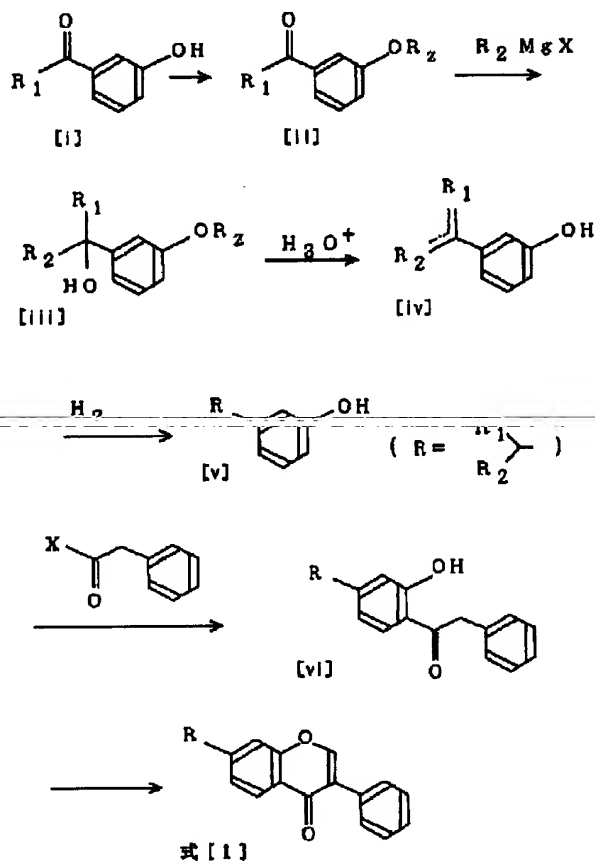
【0013】このようなイソフラボン化合物(式〔1〕)としては、たとえば、7-(1, 5-ジメチルヘキシル)イソフラボン、7-(1, 5-ジメチルヘプチル)イソフラボン、7-(1, 5-ジエチルヘプチル)イソフラボン、7-(1-メチル-5-プロピルオクチル)イソフラボン、7-(1-エチル-5-メチルヘキシル)イソフラボン、7-(1-プロピル-5-メチルヘキシル)イソフラボン、7-(1-エチル-5-メチルオクチル)イソフラボン、7-(1-プロピル-5-メチルヘプチル)イソフラボン、7-(1-プロピル-5-メチルオクチル)イソフラボン等をあげることができる。

【0014】本発明のイソフラボン化合物(式〔1〕)は新規な化合物であり、例えば、次の反応スキームに従って得ることができる。

【0015】

【化3】

反応スキーム



すなわち、アルキル=3-ヒドロキシフェニル=ケトン（式【1】、式中、R₁は低級アルキル基を表す）を出発原料とし、この水酸基をテトラヒドロピラニル、メトキシメチル、エトキシエチル等の保護基（R₂）で保護して式【ii】の化合物とした後、この式【ii】の化合物に4置換C₆~C₈アルキル基側鎖をグリニヤール反応により導入し式【iii】の化合物とする（式中、R₂は4-アルキル置換C₆~C₈のアルキル基を表す）。なお、このアルキル基側鎖R₂の導入は、ウィティヒ反応等のその他の炭素-炭素結合反応によってもよい。

【0016】次に、酸性条件で式【iii】の化合物の水酸基の保護基を除去すると共にベンジル位の水酸基も脱水除去し、式【iv】の化合物とする。この場合、ベンジル位の水酸基の除去は保護基の除去と同時に進めてもよく、あるいは段階的に行ってもよい。なお、酸性条件とするには、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の一般的な溶媒中に、塩酸、硫酸等の鉱酸水溶液を添加するか、あるいは酢酸、パラトルエ

ンスルホン酸等の有機酸を添加すればよい。

【0017】続いて、先の脱水により生じた式【iv】の化合物の二重結合を水素添加反応により還元し、1,5-ジ低級アルキル置換C₆~C₈アルキル側鎖を有するフェノール（式【v】、式中、Rは1,5-ジ低級アルキル置換C₆~C₈アルキルを表す）とする。この水素添加反応は、メタノール、エタノール、酢酸エチル、n-ヘキサン等の有機溶媒中で、Pd-C、Raney-Ni、PtO₂等の触媒の存在下、式【iv】の化合物に水素ガスを接触させることにより行うことができる。

【0018】こうして得られた化合物（式【v】）とフェニルアセチルハライドとをフリーデルクラフト反応によって結合し、デオキシベンゾイン化合物（式【vi】）を生成させる。この反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロメタン、ニトロベンゼン、アセトニトリル等の溶媒中で塩化アルミニウム、塩化亜鉛等を用いて行うことができる。

【0019】次に、デオキシベンゾイン化合物（式【v

1])を閉環し、本発明のイソフラボン化合物(式[1])を得る。この閉環反応は、デオキシベンゾイン化合物(式[vi])をジメチルホルムアミドに溶解し、塩化メタンスルホンおよび三フッ化ホウ素エーテル錯体等で処理することにより行うことができる。このようにして得られるイソフラボン化合物(式[1])は、白色の結晶性化合物であり、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、アセトンに溶け易く、エタノールにやや溶け易く、水にはほとんど溶けない。また、このイソフラボン化合物(式[1])は強い骨吸収抑制作用を有する。そのため骨粗鬆症治療剤として使用することにより、骨の量の減少を著しく低減あるいは解消させることを可能とする。

【0020】本発明の骨粗鬆症治療剤は、このようなイソフラボン化合物(式[1])からなるものである。すなわち、本発明の骨粗鬆症治療剤は、有効成分として式[1]のイソフラボン化合物を含有し、あるいはさらにビタミンD、カルシウム剤等の一般的な骨粗鬆症治療剤成分、その他の治療剤成分も含有することのできるものである。また、本発明の骨粗鬆症治療剤は、必要に応じて式[1]のイソフラボン化合物を適宜、賦形剤、結合剤、希釈剤等と混合し、製剤したものとしてもよい。

【0021】本発明の骨粗鬆症治療剤の投与形態は特に制限はなく、経口的あるいは非経口的に投与することができる。またその際の剤形も粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤等任意の形態にすることができる。

【0022】本発明の骨粗鬆症治療剤の投与量は、投与形態、年齢、体重、症状等に応じて適宜定めることができるが、通常経口投与の場合には、成人1日あたり、式[1]のイソフラボン化合物として0.05mg乃至500mg/kg、好ましくは1mg乃至100mg/kgである。なお、本発明の骨粗鬆症治療剤は一日あたり1回もしくは数回に分けて投与することができる。

【0023】なお、このイソフラボン化合物(式[1])の急性毒性は、実施例において後述するように、ラットおよびマウスにおけるLD₅₀値が経口投与の場合に2000mg/Kg以上であることから、骨粗鬆症治療剤としての有効投与量範囲において十分に低毒性であると言える。

【0024】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明する。ただし、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0025】実施例1

7-(1,5-ジメチルヘキシル)-3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-オン(式[1])の合成

3-ヒドロキシアセトフェノン13.6g(100mmol)を常法に従い、テトラヒドロピランエーテル化した。これをテトラヒドロフラン100mlに溶解し

た。この溶液に、4-メチルベンチルブロミド24.8g(150mmol)、マグネシウム3.6g(150mmol)及びテトラヒドロフラン150mlから常法にしたがって調製したグリニャール試薬を45~50℃で24時間に亘って滴下し、更に2時間、同じ温度で攪拌した。その後、氷冷しながら6N塩酸50mlを添加した。この混合液を、1時間、加熱還流した後、水500mlに注ぎ入れ、イソプロピルエーテル200mlで有機層を3回抽出した。そして、抽出液を合わせたものを炭酸水素ナトリウム飽和水溶液200ml、飽和食塩水200mlで順に洗浄した。洗浄した抽出液から溶媒を減圧除去することにより、残留物24.0gを得た。これをエタノール100mlに溶解し、触媒として10%Pd/カーボン0.3gを加え、水素雰囲気下で10時間攪拌することにより水添した。その後、触媒を濾過により除去し、ついで溶媒を減圧除去して残留物25.0gを得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3-(1,5-ジメチルヘキシル)フェノール16.5g(80mmol)を得た。

【0026】次に、塩化アルミニウム11.2g(84mmol)をジクロロメタン100mlに懸濁し、これにフェニルアセチルクロリド13.0g(84mmol)を0~5℃で滴下することによりフリーデルクラフト反応試薬を調製し、これに先に合成した3-(1,5-ジメチルヘキシル)フェノール16.5g(80mmol)のジクロロメタン溶液100mlを0~5℃で滴下し、その後室温で一晩攪拌した。この反応液を水300mlに注ぎ入れ、ジクロロメタン100mlで有機層を2回抽出した。抽出液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液100ml及び飽和食塩水100mlで順に洗浄した。洗浄した抽出液から溶媒を減圧除去することにより、残留物28.5gを得た。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、2-(フェニルアセチル)-5-(1,5-ジメチルヘキシル)フェノール15.6g(48mmol)を得た。

【0027】こうして得られた2-(フェニルアセチル)-5-(1,5-ジメチルヘキシル)フェノール15.6g(48mmol)をジメチルホルムアミド200mlに溶解し、これにメタンスルホンクロリド5.7g(50mmol)及び三フッ化ホウ素エーテル錯体7.1g(50mmol)を加えて100℃で30分間攪拌した。この反応液を放冷した後、水300mlに注ぎ入れ、酢酸エチル200mlで有機層を2回抽出した。抽出液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液100ml及び飽和食塩水100mlで順に洗浄した。洗浄した抽出液から溶媒を減圧除去することにより、残留物17.5gを得た。この残留物をメタノールから再結晶し、無色の結晶として12.5gの7-(1,5-ジメチルヘキシル)-3-フェニル-4H-1-ベンゾピ

7

ラン-オン(式[1])を得た。この化合物の同定データは以下の通りである。

- 1) 融点: 131~134℃
- 2) マススペクトル: 334 (M⁺) (EI-M S)
- 3) 元素分析: (C₂₃H₂₆O₂)
理論値 C; 82.59 H; 7.84
実験値 C; 82.23 H; 8.02
- 4) IR (CHCl₃; cm⁻¹)
2934 (νCH₂, νCH₃)
1631 (νC=O)
1567, 1440 (芳香族環)
- 5) ¹H-NMR (300MHz; CDCl₃; δ)
0.83 (3H, d, J=7.0Hz, CH₃)
0.84 (3H, d, J=7.0Hz, CH₃)
1.10~1.25 (4H, m)
1.30 (3H, d, J=7.0Hz, CH₃)

- 1.48 (1H, qdt, J=7.0; 7.0; 7.0 Hz)
- 1.55~1.70 (2H, m)
- 2.84 (1H, qt, J=7.0; 7.0Hz)
- 7.25~7.60 (7H, m, 芳香族-H)
- 7.99 (1H, s, 2-H)
- 8.23 (1H, d, J=8.6Hz, 5-H)
- 6) ¹³C-NMR (75MHz; CDCl₃; δ)
21.99 (CH₃); 22.53 (CH₃);
22.63 (CH₃); 25.34; 27.82; 38.27;
38.91; 40.19;
115.74 (8-C); 122.68 (4a-C);
124.69 (6-C); 125.26 (3-C);
126.27 (5-C);
128.06; 128.44; 128.94; 132.03;

(以上フェニル基)

- 152.84 (2-C); 154.99 (7-C);
156.54 (8a-C); 176.10 (4-C)。

【0028】実施例2

実施例1と同様の操作により、7-(1,5-ジメチル*

8

*ヘプチル) イソフラボン、7-(1,5-ジエチルヘプチル) イソフラボン、7-(1-メチル-5-プロピルオクチル) イソフラボン、7-(1-エチル-5-メチルヘキシル) イソフラボン、7-(1-プロピル-5-メチルヘキシル) イソフラボン、7-(1-エチル-5-メチルオクチル) イソフラボン、7-(1-プロピル-5-メチルヘプチル) イソフラボン、7-(1-プロピル-5-メチルオクチル) イソフラボンを得る。

【0029】実施例3

- 10 卵巣摘出ラットにおける骨強度減少に対する抑制効果
次の4つの群のラットに対して、それぞれラットの胫骨を摘出し、その破断エネルギーを測定することにより、卵巣摘出ラットにおける骨強度減少に対する本発明の化合物の抑制効果を評価した。

【0030】第1群: 正常ラット(normal)

第2群: 卵巣摘出ラット(control)

第3群: 実施例1で得た本発明の化合物を投与した卵巣摘出ラット

第4群: 7-イソプロボキシイソフラボン(商品名Osten, 武田薬品工業(株))を投与した卵巣摘出ラット。

【0031】この場合、卵巣摘出ラットは、Wistar系雌性ラット(体重約200g、10週令)をベントバルビタール(50mg/Kg、i.v.)で麻酔した後、左右の卵巣を摘出することにより得た。また、ラットの胫骨の破断エネルギーの測定は、第3群においては卵巣を摘出した翌日から3週間に亘って実施例1で得た本発明の化合物を100mg/kg/day経口投与した後に行い、第4群においては同様に7-イソプロボキシイソフラボンを200mg/kg/day経口投与した後に行った。この結果を表1に示す。

【0032】表1から明らかなように、本発明の化合物は、骨粗鬆症治療薬として知られている7-イソプロボキシイソフラボンに比べ、半分の投与量で、骨強度の減少をより強く抑制した。これにより、本発明の化合物が骨粗鬆症治療薬として有効であることが判る。

【0033】

【表1】

実験群	投与量 (mg/kg/day)	個体数	破断エネルギー (kg・mm/cm ³)
第1群(normal)		5	6.60±0.25**
第2群(control)		6	3.72±0.20
第3群(化合物[1]投与群)	100	6	5.06±0.18**
第4群(Osten投与群)	200	6	4.36±0.22*

コントロール群からの有意差 *P<0.05 **P<0.01

実施例4

50 卵巣摘出ラットにおける摘出大腿骨の乾燥重量及び灰化

重量の減少に対する抑制効果

実施例3と同様の次の4つの群のラットに対し、それぞれラットの大腿骨を摘出し、その乾燥重量及び灰化重量を測定することにより、卵巣摘出ラットにおける摘出大腿骨の乾燥重量及び灰化重量の減少に対する本発明の化合物の抑制効果を評価した。

【0034】第1群：正常ラット (normal)

第2群：卵巣摘出ラット (control)

第3群：実施例1で得た本発明の化合物を投与した卵巣摘出ラット

第4群：7-イソプロボキシイソフラボン (商品名Osten, 武田薬品工業(株))を投与した卵巣摘出ラット

この場合、卵巣摘出ラットは実施例3と同様に得、またその大腿骨摘出に至るまでの本発明の化合物あるいは7-イソプロボキシイソフラボンの投与も実施例3と同様に行った。

*【0035】大腿骨の乾燥重量の測定は、摘出した大腿骨をクロロホルム-メタノール(2:1)の溶液で洗浄・脱脂し(3時間×2回)、これを電気炉で120℃で8時間加熱した後にその重量を測定することにより行った。また、灰化重量の測定は、更に250℃で30分、400℃で30分、600℃で30分そして800℃で1時間加熱して灰化し、その後デシケーター中で30分間乾燥放冷した後にその重量を測定することにより行った。この結果を表2に示す。表2から明らかなように、本発明の化合物は、骨粗鬆症治療薬として知られている7-イソプロボキシイソフラボンに比べ、半分の投与量で、ラット大腿骨の乾燥重量及び灰分をより増加させた。これにより、本発明の化合物が骨粗鬆症治療薬として有効であることが判る。

【0036】

【表2】

実験群	乾燥重量 (g)	灰化重量 (g)
第1群 (normal)	179.0 ± 1.0	238.7 ± 7.2 **
第2群 (control)	175.0 ± 1.8	186.7 ± 5.4
第3群 (化合物[1]投与群)	180.3 ± 1.2	213.0 ± 2.0 **
第4群 (Osten投与群)	178.6 ± 2.5	192.5 ± 8.3 **

コントロール群からの有意差 *P<0.05 **P<0.01

実施例5

急性毒性

ICR系雄性マウス(5週令)を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。その結果、本発明の化合物のLD₅₀値は2000mg/kg以上であり、骨粗鬆症治療薬としての有効投与量範囲において安全性が高いことが判った。

【0037】

【発明の効果】本発明によれば、強い骨吸収抑制作用を有する新規なイソフラボン化合物およびこのイソフラボンを有効成分とする骨粗鬆症治療剤が提供される。したがって、本発明の骨粗鬆症治療剤によれば、骨粗鬆症に対して、経口投与をはじめとする一般的な投与方法により確実に骨の量的減少を抑制することが可能となる。